

ローヤルゼリー酸によるマクロファージ活性化抑制

岐阜薬科大学 博士2年 高橋圭太

私の大学のある岐阜は日本の近代養蜂業発祥の地であり、現在でも養蜂業や蜂製品の製造が盛んなところではあります。蜂製品とはミツバチの飼育（養蜂）によって得られる産物で、ハチミツ、蜜蝋、プロポリス、ローヤルゼリーなどがあります。ローヤルゼリーはミツバチの働き蜂が下咽頭腺と大顎腺から分泌する乳白色の液体で、女王蜂となる幼虫や、成虫となった女王蜂に食物として給餌されます。働き蜂の数十倍も長生きする女王蜂にとって、ローヤルゼリーが唯一の食餌です。このローヤルゼリーは、豊富な栄養素を含むことから健康食品として広く用いられています。また様々な研究から、血管拡張作用、コレステロール低下作用、抗腫瘍作用、IgE 抗体産生抑制を介した抗アレルギー作用および炎症性サイトカイン産生抑制による抗炎症作用等の薬理活性を示すことが報告されています。しかし、その活性成分や作用機序についてはまだ不明な点が多く残されています。ローヤルゼリーに特徴的な成分として、10-hydroxy-trans-2-decenoic acid（デセン酸）とその飽和脂肪酸である10-hydroxydecanoic acid（デカン酸）が100 mM以上の濃度で含まれていることが知られています。デセン酸は他の食品には含まれていないローヤルゼリーに特有の成分であることから、私たちはローヤルゼリー中の活性成分としてデセン酸に注目しています。本研究では、ローヤルゼリーが抗炎症作用を有することから、炎症反応の開始や増強に関与するマクロファージの活性化（炎症性サイトカインや一酸化窒素の産生）に及ぼすデセン酸の影響について検討を行いました。さらに、デカン酸についても同様の検討を行いました。

マウスマクロファージ様細胞株 RAW264 を細菌リポ多糖体（LPS、自然免疫受容体である Toll-like Receptor 4 のリガンドで、強力なマクロファージ活性化能をもつ物質）で刺激すると、転写因子の NF- κ B や IRF3 が活性化され、種々のサイトカインや一酸化窒素（NO）の産生が誘導されます（図参照）。デセン酸またはデカン酸の存在下、非存在下で RAW264 を LPS で刺激し、サイトカインおよび NO の産生量を比較したところ、デセン酸は IL-6 の産生を抑制し、デカン酸は NO の産生を抑制することがわかりました。面白いことに、2位の飽和・不飽和のみが異なるデセン酸とデカン酸で抑制作用に違いがみられました。そこでこれらの脂肪酸の作用についてさらに検討を行いました。

IL-6 の産生には IL-6 遺伝子のプロモーター領域に存在する κ B 配列（NF- κ B の結合配列）が、また、マクロファージにおける NO の産生を担う誘導型 NO 合成酵素（iNOS）の産生にはそのプロモーター領域に存在する κ B 配列および ISRE（インターフェロン

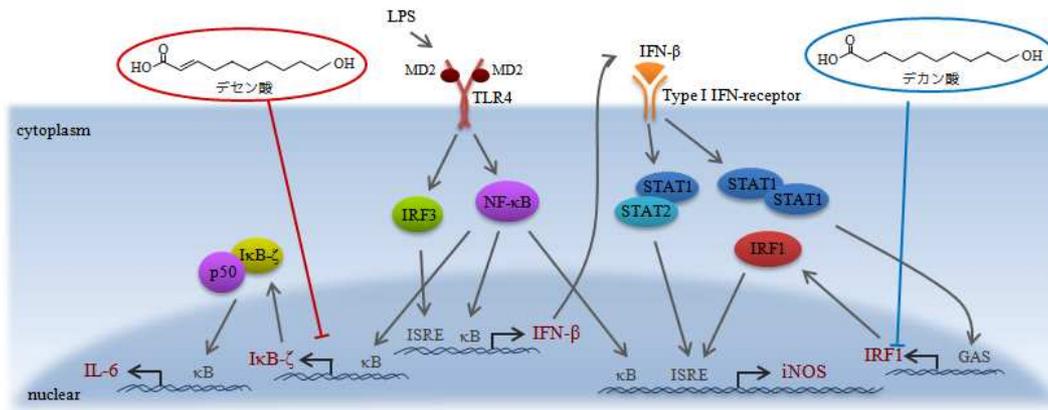


図. デセン酸およびデカン酸の LPS シグナル抑制作用

LPSがMD-2を介してTLR4と結合すると細胞内シグナル伝達が始まる。LPS刺激によるIL-6産生は転写因子として働くIκB- ζ の誘導を介して起こる。デセン酸はIκB- ζ の遺伝子発現を抑制することによってIL-6産生を抑制する。LPS刺激によるiNOS産生にはIFN- β のオートクライン刺激が必要で、STAT1/2の活性化およびIRF1の発現を誘導する。これらの転写因子がiNOS遺伝子のプロモーター領域に結合することによってiNOSの転写が誘導される。デカン酸はIRF1の発現を抑制することによって、iNOS発現とそれに続くNO産生を抑制する。

刺激応答配列)の両方が重要な役割を演じています。これらのシスエレメントの活性化に及ぼすデセン酸およびデカン酸の影響を検討した結果、デセン酸はNF- κ Bの活性化を抑制し、一方、デカン酸はISREの活性化を抑制しました。さらに、デセン酸についてはIκB- ζ という分子の発現を特異的に抑制していることが分かりました。IκB- ζ はNF- κ Bのサブユニットタンパク質であるp50とヘテロダイマーを形成し、IL-6のプロモーター領域にある κ B配列に結合して転写を促進します。デセン酸はIκB- ζ の発現を抑制することによって他のサイトカインの産生を抑制することなくIL-6の産生を特異的に抑制すると考えられます(図参照)。また、ISREの活性化にはLPS刺激によって産生されたIFN- β のオートクライン刺激が重要な役割を果たします。すなわち、IFN- β のオートクライン刺激によって活性化されたSTAT1およびSTAT2、そしてSTAT1の活性化により新たに発現が誘導されたIRF-1がISREの活性化に関わっています。デカン酸はこれらのうちSTAT1/2の活性化には影響せず、IRF-1の発現を抑制しました。これらの結果から、デカン酸はIRF-1の発現を抑制することによってISREの活性化を抑制し、iNOS発現とそれに続くNO産生を抑制したと考えられます(図参照)。

デセン酸およびデカン酸がこのような作用を示す詳細なメカニズム(作用する受容体あるいは結合するタンパク質)について、現在さらに検討を行っています。

本研究で得られた結果は、デセン酸およびデカン酸がLPS刺激によるマクロファージの活性化を抑制することを示しており、これらの脂肪酸がローヤルゼリーの抗炎症作用の活性本態の一つであることを示唆しています。